

⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 3310263 A1

⑯ Int. Cl. 3:  
**B01D 13/00**  
C 02 F 1/44  
A 61 M 1/03

DE 3310263 A1

⑯ Aktenzeichen: P 33 10 263.5  
⑯ Anmeldetag: 22. 3. 83  
⑯ Offenlegungstag: 27. 9. 84

⑯ Anmelder:  
Fresenius AG, 6380 Bad Homburg, DE

⑯ Erfinder:  
Brunner, Gorig, Prof. Dr.med., 3000 Hannover, DE;  
Krick, Gerd, Dr.-Ing., 6380 Bad Homburg, DE;  
Mathieu, Bernd, Dr., 6683 Spiesen, DE

⑯ Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen sowie Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens

Verfahren zum Entfernen von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbesondere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu reinigende Flüssigkeit durch eine polymere Membran von der Reinigungsflüssigkeit getrennt ist und als Reinigungsflüssigkeit ein lipophiles Lösungsmittel eingesetzt wird. Das Verfahren eignet sich insbesondere zur Abtrennung von lipophilen Schadstoffen aus dem Blut, die schwere komatöse Zustände verursachen.

BEST AVAILABLE COPY

KUHNEN & WACKER  
PATENTANWALTSBÜRO

3310263

REGISTERED REPRESENTATIVES BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE

FRESENIUS AG  
6380 Bad Homburg v.d.H.

PATENTANWÄLTE  
R.-A. KUHNEN\*, DIPL.-INC.  
W. LUDERSCHMIDT\*\*, DR., DIPL.-CHEM.  
P.-A. WACKER\*, DIPL.-INC., DIPL.-WIRTSCH.-INC.

11 FR 0456 4/kub

Patentansprüche

- 1.. Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbesondere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu reinigende Lösung und die Reinigungsflüssigkeit durch eine Membran getrennt sind und an dieser vorbeiführt werden, daß durch gekennzeichnet, daß man als Reinigungsflüssigkeit ein lipophiles Lösungsmittel einsetzt.
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Reinigungsflüssigkeit eine Flüssigkeit einsetzt, die die abtrennenden Stoffe besser löst als die wässrige Lösung.
- 15 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man eine pharmakologisch unbedenkliche Reinigungsflüssigkeit einsetzt.
- 20 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Reinigungsflüssigkeit eine in Wasser im wesentlichen

BÜRO 6370 OBERURSEL\*\*  
LINDENSTRASSE 10  
TEL. 06171/56849  
TELEX 4186343 real d

BÜRO 8350 FREISING\*  
SCHNEGGSTRASSE 3-5  
TEL. 08161/62091  
TELEX 526547 pawam d

ZWEIGBÜRO 8390 PASSAU  
LUDWIGSTRASSE 2  
TEL. 0851/36616

TELEGRAMMADRESSE PAWAMUL — POSTSCHECK MÜNCHEN 1360 52-82

- 1 nicht lösliche Flüssigkeit einsetzt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 4, da durch gekennzeichnet, daß man als Reinigungsflüssigkeit hydrophobe organische Stoffe, höherkettige Kohlenwasserstoffe, Paraffine, Isoparaffine, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Ether, höher oxigenierte Kohlenwasserstoffe, Siliconöle, Öle tierischen und pflanzlichen Ursprungs, Naphtene und/oder Aromaten mit einem Molekulargewicht bis 1000 einsetzt.
- 10
- 15
6. Verfahren nach Anspruch 5, da durch gekennzeichnet, daß man stark raffinierte Mineralöle, Öle pflanzlichen und/oder tierischen Ursprungs, die stark hydriert sind, dimethylierte Silicone und/oder perhalogenierte Kohlenwasserstoffe einsetzt.
- 20
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, da durch gekennzeichnet, daß man als Reinigungsflüssigkeit Baumwollsaatöl, Leinöl, Olivenöl, Rüböl, Sojabohnenöl, Spermöl und/oder Paraffinöl einsetzt.
- 25
8. Verfahren nach Anspruch 7, da durch gekennzeichnet, daß die Reinigungsflüssigkeit in gesättigter Form vorliegt.
- 30
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 8, da durch gekennzeichnet, daß die Reinigungsflüssigkeiten eine Viskosität von 0,1 - 150, insbesondere 10 - 80 cSt aufweisen.
- 35
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 9, da durch gekennzeichnet, daß man der Reinigungsflüssigkeit die Verunreinigungen abfangende Mittel zusetzt.

- 1 11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ammoniak abfangende Mittel Verbindungen mit einer oder mehreren Carboxylgruppen einsetzt.
- 5 12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ammoniak abfangende Mittel höhere Fettsäuren oder Dicarbonsäuren einsetzt, die ggf. mit einer Carboxylgruppe mit Glycerin verestert sind.
- 10 13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ammoniak abfangende Mittel Glycerinbernsäureester, Oxal-essigsäure und/oder Zitronensäure einsetzt.
- 15 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 13, dadurch gekennzeichnet, daß die polymere Membran von der zu reinigenden wässrigen Lösung oder der Reinigungsflüssigkeit benetzt wird, wobei die Poren der Membran und ggf. die der anderen Flüssigkeit zugewandte Fläche der Membran von der benetzenden Flüssigkeit benetzt werden.
- 20 25 15. Verfahren nach Anspruch 1 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß man als Polymerisate für die Membran regenerierte Cellulose, Celluloseacetat, Polyvinylalkohol, Polyacrylsäure sowie deren Ester, Polyacrylnitril, Poly(aromatische)-amide, Polycarbonat, Polysulfone, Polyether, Polyethylen, Polypropylen, Polybutene, Polyurethan, Polyisobutylen, Polystyrol, Polyvinylether, Polyvinyl-ester oder PTFE einsetzt.
- 30 35 16. Verfahren nach Anspruch 1, 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß die polymere Membran eine Dicke von 1 - 500, vorzugsweise 5 - 300, insbesondere 10 - 100  $\mu\text{m}$  aufweist.

-4-

- 1 17. Verfahren nach Anspruch 1 oder 15 - 16, d a -  
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß der  
mittlere Porendurchmesser der polymeren Membran 50 Å -  
10 µm, vorzugsweise 0,01 - 1 µm, insbesondere 0,05 -  
5 0,5 µm beträgt.
18. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach An-  
spruch 1, g e k e n n z e i c h n e t d u r c h  
einen Behälter (12, 46), der durch wenigstens eine  
10 polymere Membran (18, 48) in einer ersten Behälterhälf-  
te (14, 50) und eine zweite Behälterhälfte (16, 52)  
geteilt ist, wobei beide Behälterhälften (14, 16, 50,  
52) je eine Zulaufleitung (20, 24, 56, 64) und eine  
Ablaufleitung (22, 26, 60, 68) aufweisen und die erste  
15 Behälterhälfte (14, 50) die zu reinigende wässrige  
Lösung (30) aufweist und die zweite Behälterhälfte  
(16, 52) mit der Reinigungsflüssigkeit (38) beauf-  
schlagt ist, die ein lipophiles Lösungsmittel dar-  
stellt.
- 20 19. Vorrichtung nach Anspruch 18, d a d u r c h g e -  
k e n n z e i c h n e t , daß die zweite Behälterhälf-  
te (16, 52) mit einem Reservoir (66) zum Einspeisen  
der Reinigungsflüssigkeit verbunden ist.
- 25 20. Vorrichtung nach Anspruch 18 oder 19, d a d u r c h  
g e k e n n z e i c h n e t , daß die zweite Behälter-  
hälfte (16, 52) mit einem Filter (78) zum Reinigen der  
Reinigungsflüssigkeit verbunden ist.
- 30 21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 18 - 21, d a -  
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß in der  
Leitung (64) eine Einrichtung (72) zur Erzeugung eines  
Druckgefäßes angeordnet ist.
- 35 22. Vorrichtung nach Anspruch 21, d a d u r c h g e -  
k e n n z e i c h n e t , daß die Einrichtung (72)

- 1 17. Verfahren nach Anspruch 1 oder 15 - 16, d a -  
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß der  
mittlere Porendurchmesser der polymeren Membran 50 Å -  
10 µm, vorzugsweise 0,01 - 1 µm, insbesondere 0,05 -  
5 0,5 µm beträgt.
18. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach An-  
spruch 1, g e k e n n z e i c h n e t d u r c h  
einen Behälter (12, 46), der durch wenigstens eine  
10 polymere Membran (18, 48) in einer ersten Behälterhälf-  
te (14, 50) und eine zweite Behälterhälfte (16, 52)  
geteilt ist, wobei beide Behälterhälften (14, 16, 50,  
52) je eine Zulaufleitung (20, 24, 56, 64) und eine  
15 Ablaufleitung (22, 26, 60, 68) aufweisen und die erste  
Behälterhälfte (14, 50) die zu reinigende wässrige  
Lösung (30) aufweist und die zweite Behälterhälfte  
(16, 52) mit der Reinigungsflüssigkeit (38) beauf-  
schlagt ist, die ein lipophiles Lösungsmittel dar-  
stellt.
- 20 19. Vorrichtung nach Anspruch 18, d a d u r c h g e -  
k e n n z e i c h n e t , daß die zweite Behälterhälf-  
te (16, 52) mit einem Reservoir (66) zum Einspeisen  
der Reinigungsflüssigkeit verbunden ist.
- 25 20. Vorrichtung nach Anspruch 18 oder 19, d a d u r c h  
g e k e n n z e i c h n e t , daß die zweite Behälter-  
hälfte (16, 52) mit einem Filter (78) zum Reinigen der  
Reinigungsflüssigkeit verbunden ist.
- 30 21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 18 - 21, d a -  
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß in der  
Leitung (64) eine Einrichtung (72) zur Erzeugung eines  
Druckgefäßes angeordnet ist.
- 35 22. Vorrichtung nach Anspruch 21, d a d u r c h g e -  
k e n n z e i c h n e t , daß die Einrichtung (72)

3310263

-5-

1      über eine Leitung (76) mit einem Drucksensor (74)  
verbunden und hierdurch steuerbar ist.

5

10

15

20

25

30

35

KUHNEN & WACKER

3310263

PATENTANWALTSBÜRO

REGISTERED REPRESENTATIVES BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE

FRESENIUS AG  
6380 Bad Homburg v.d.H.

PATENTANWÄLTE

R.-A. KUHNEN\*, DIPL.-ING.  
W. LUDERSCHMIDT\*\*, DR., DIPL.-CHEM.  
P.-A. WACKER\*, DIPL.-ING., DIPL.-WIRTSCH.-ING.  
11 FR 0456 4/kub

Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen sowie Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens

- 5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbesondere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu reinigende Lösung und die Reinigungsflüssigkeit durch eine Membran getrennt sind und an dieser vorbeigeführt werden,  
10 und eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens. Sie betrifft insbesondere ein Verfahren zur Entfernung von lipophilen, in Körperflüssigkeiten gelösten Schadstoffen, das extrakorporal durchgeführt werden kann.
- 15 Zahlreiche, für den menschlichen Organismus toxische Stoffe sind lipphiler Natur und können daher im wesentlichen nicht über die Niere ausgeschieden werden, sondern müssen in der Leber metabolisiert werden. Dabei werden sie häufig in ein wasserlösliches Produkt umgewandelt, das anschließend über die Niere ausgeschieden werden kann.
- 20

Dieser Metabolismus fällt jedoch aus, wenn es zu einem akuten Leberversagen kommt, beispielsweise durch eine

IRL 0370 OBERURSEL\*\*  
VIELENSTRASSE 10  
I. 06171/56849  
TELEX 4186343 real d

BIURO 8050 FREISING\*  
SCHNEGGSTRASSE 3-5  
TEL. 08161/62091  
TELEX 526547 pawa d

ZWEIGBURO 8390 PASSAU  
LUDWIGSTRASSE 2  
TEL. 0851/36616

TELEGRAMMADRESSE PAWAMUC — POSTSCHECK MÜNCHEN 1360 52-602

1 Erkrankung der Leber oder eine Arzneimittelüberdosis.  
Durch das Leberversagen treten hohe Spiegel endogener  
Toxine auf, die wiederum cerebrale Funktionen hemmen,  
komatöse Zustände verursachen und überdies die Entgiftungs-  
funktion der noch intakten Leberzellen hemmen. Der sich  
hierdurch ständig hochschaukelnde Prozeß führt letztlich  
zum Tod des Patienten.

10 In der Leber werden lipophile Toxine, beispielsweise  
Phenole, Mercaptane und Fettsäuren, durch chemische Um-  
wandlung (Hydroxilierung und Konjugierung) enzymatisch  
in den wasserlöslichen Zustand überführt. Im Überwiegen-  
den Maß werden diese Stoffe an die Glucuronsäure mit Hil-  
fe von Uridindiphosphoglucuronyltransferase (UDPGT) in  
15 Form der Glucuronide gekoppelt, die wasserlöslich sind  
und über die Niere ausgeschieden werden können.

20 Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, diese enzyma-  
tische Umwandlung zur Entfernung der Toxine nutzbar zu  
machen. Der Einsatz von Leberhomogenaten, Gewebsscheiben  
oder von ganzen Tierlebern führte nicht zu dem gewünsch-  
ten Erfolg, da diese entweder schnell ihre Funktion ver-  
loren oder den Toxinaustausch, wenn überhaupt, nur sehr  
verzögert zuließen.

25 Man schlug daher den Einsatz von Adsorbenzien, insbeson-  
dere von Aktivkohle vor, also den vermehrten Einsatz der  
Hämoperfusion (vgl. Brunner u. Schmidt, Artificial Liver  
Support, Springer-Verlag, Berlin, 1981, S.46 ff). Bei  
30 diesem Verfahren, das hochgradig unspezifisch ist, wer-  
den nicht nur Toxine, sondern auch eine außergewöhnlich  
hohe Zahl von lebenswichtigen Substanzen aus dem Blut  
entfernt. So sinkt beispielsweise der Spiegel der im  
Blut befindlichen Hormone nahezu auf Null ab, so daß die  
35 Schäden einer solchen Behandlung größer sind als ihr  
Nutzen.

1 Erkrankung der Leber oder eine Arzneimittelüberdosis.  
Durch das Leberversagen treten hohe Spiegel endogener  
Toxine auf, die wiederum cerebrale Funktionen hemmen,  
komatöse Zustände verursachen und überdies die Entgiftungs-  
funktion der noch intakten Leberzellen hemmen. Der sich  
hierdurch ständig hochschaukelnde Prozeß führt letztlich  
zum Tod des Patienten.

10 In der Leber werden lipophile Toxine, beispielsweise  
Phenole, Mercaptane und Fettsäuren, durch chemische Um-  
wandlung (Hydroxilierung und Konjugierung) enzymatisch  
in den wasserlöslichen Zustand überführt. Im Überwiegen-  
den Maß werden diese Stoffe an die Glucuronsäure mit Hil-  
fe von Uridindiphosphoglucuronyltransferase (UDPGT) in  
15 Form der Glucuronide gekoppelt, die wasserlöslich sind  
und über die Niere ausgeschieden werden können.

20 Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, diese enzyma-  
tische Umwandlung zur Entfernung der Toxine nutzbar zu  
machen. Der Einsatz von Leberhomogenaten, Gewebsscheiben  
oder von ganzen Tierlebern führte nicht zu dem gewünsch-  
ten Erfolg, da diese entweder schnell ihre Funktion ver-  
loren oder den Toxinaustausch, wenn überhaupt, nur sehr  
verzögert zuließen.

25 Man schlug daher den Einsatz von Adsorbenzien, insbeson-  
dere von Aktivkohle vor, also den vermehrten Einsatz der  
Hämoperfusion (vgl. Brunner u. Schmidt, Artificial Liver  
Support, Springer-Verlag, Berlin, 1981, S.46 ff). Bei  
30 diesem Verfahren, das hochgradig unspezifisch ist, wer-  
den nicht nur Toxine, sondern auch eine außergewöhnlich  
hohe Zahl von lebenswichtigen Substanzen aus dem Blut  
entfernt. So sinkt beispielsweise der Spiegel der im  
Blut befindlichen Hormone nahezu auf Null ab, so daß die  
35 Schäden einer solchen Behandlung größer sind als ihr  
Nutzen.

- 1 Ein Verfahren der eingangs erwähnten Art stellt die Hämodialyse dar, bei der die Körperflüssigkeit Blut an der einen Seite einer Membran vorbeigeführt wird, deren andere Seite von einer wässrigen Dialyselösung umspült wird.
- 5 Infolge des Konzentrationsunterschieds zwischen diesen beiden, durch die Membran getrennten wässrigen Flüssigkeiten diffundieren die zu entfernenden wasserlöslichen Stoffwechselprodukte, beispielsweise Harnstoff u.dgl.
- 10 durch die Membran und werden von der wässrigen Dialyselösung abtransportiert. Da auf beiden Seiten wässrige Flüssigkeiten vorliegen, können im Blut solubilisierte, lipophile Substanzen in aller Regel nicht durch die Membran in die Dialyselösung diffundieren, die im wesentlichen nur Elektrolytsalze aufweist und somit keine solubilisierenden Eigenschaften besitzt.
- 15

Auch mit der Hämofiltration kann dieses Problem nicht gelöst werden, da an der Membran lediglich Wasser abgepreßt wird, die nur wasserlösliche Bestandteile mit sich führt.

20 Es bleiben also die lipophilen Bestandteile im Blut zurück, so daß auch hierdurch keine Abtrennung erfolgen kann.

- 25 Es wurden daher Versuche mit einem Flüssigmembranenzymreaktor (vgl. vorstehende Monographie, S. 219) unternommen, um mit der Flüssigmembrantechnik lipophile Substanzen, beispielsweise Leberoxine, zu entfernen. Dabei wird durch spezielle Verfahrensweisen eine Flüssigmembran zwischen der zu reinigenden Lösung und der Reinigungslösung angeordnet, üblicherweise in Form einer Emulsion, deren Tröpfchen die Reinigungsflüssigkeit eingeschlossen enthalt, wobei die Tropfenoberfläche durch die Flüssigmembran gebildet wird. Diese Flüssigmembran besteht üblicherweise aus einem nicht in Wasser löslichen, die lipophilen Stoffe jedoch gut lösenden Lösungsmittel, beispielsweise unpolaren Flüssigkeiten, wie Paraffin u. dgl. Derartige Flüssigmembranen und Verfahren zu ihrer
- 30
- 35



3310263

## CULLEN &amp; CO.

— Patent &amp; Trade Mark Attorneys —

- 1 Ein Verfahren der eingangs erwähnten Art stellt die Hämodialyse dar, bei der die Körperflüssigkeit Blut an der einen Seite einer Membran vorbeigeführt wird, deren andere Seite von einer wässrigen Dialyselösung umspült wird.
- 5 Infolge des Konzentrationsunterschieds zwischen diesen beiden, durch die Membran getrennten wässrigen Flüssigkeiten diffundieren die zu entfernenden wasserlöslichen Stoffwechselprodukte, beispielsweise Harnstoff u.dgl. durch die Membran und werden von der wässrigen Dialyselösung abtransportiert. Da auf beiden Seiten wässrige Flüssigkeiten vorliegen, können im Blut solubilisierte, lipophile Substanzen in aller Regel nicht durch die Membran in die Dialyselösung diffundieren, die im wesentlichen nur Elektrolytsalze aufweist und somit keine solubilisierenden Eigenschaften besitzt.
- 10
- 15

Auch mit der Hämofiltration kann dieses Problem nicht gelöst werden, da an der Membran lediglich Wasser abgepreßt wird, die nur wasserlösliche Bestandteile mit sich führt. Es bleiben also die lipophilen Bestandteile im Blut zurück, so daß auch hierdurch keine Abtrennung erfolgen kann.

- 20
  - 25
  - 30
  - 35
- Es wurden daher Versuche mit einem Flüssigmembranenzymreaktor (vgl. vorstehende Monographie, S. 219) unternommen, um mit der Flüssigmembrantechnik lipophile Substanzen, beispielsweise Leberoxine, zu entfernen. Dabei wird durch spezielle Verfahrensweisen eine Flüssigmembran zwischen der zu reinigenden Lösung und der Reinigungslösung angeordnet, üblicherweise in Form einer Emulsion, deren Tröpfchen die Reinigungsflüssigkeit eingeschlossen enthalt, wobei die Tropfenoberfläche durch die Flüssigmembran gebildet wird. Diese Flüssigmembran besteht üblicherweise aus einem nicht in Wasser löslichen, die lipophilen Stoffe jedoch gut lösenden Lösungsmittel, beispielsweise unpolaren Flüssigkeiten, wie Paraffin u. dgl. Derartige Flüssigmembranen und Verfahren zu ihrer

Correspondence	Brisbane Office	HELMUT A. EICHBERGER * Bl. Eng. GradDipEx IPIA	ALISON M. McMICHLAN *# BS. Hon. MN. PhD GradDipIP MRAIC FPIA	GINT SII INS BS-Hons. PhD
GPO Box 1074	Level 26, MLC Building	CLAUDE ANESF **	ELISA McCUTCHEON **	DAVID MORGAN
Brisbane QLD 4001	239 George Street, Brisbane	Bl. Hons. MNex DipEx IPIA	LSE BS. IPIA	IRENE ELLUL
Australia	QLD 4000 Australia	RONALD A. HALDAY **	BARRY JAMES Assoc NZ/Mchi ENZPA	BB Practice Manager
Offices	Telephone +61 7 3011 5555	IAN de JONGE **	WENDY DEAR *	
Brisbane	+61 7 3221 8761	BS. Hon. PhD DipEx MRAIC FPIA	MRI LEB. Hon. P.G.L.	
Gold Coast	Faximile +61 7 3229 3384	KENNETH G. FINNEY **		
	+61 7 3229 6598	BS. Hon. PhD GradDipIP IPIA		
Email	mail@cullens.com.au			
ABN 16 251 059 175	Web Site www.cullens.com.au			



3310263

## CULLEN &amp; CO.

— Patent &amp; Trade Mark Attorneys —

1 Herstellung sind beispielsweise in den deutschen Patent-  
schriften 16 19 867, 22 22 067, 25 18 742, 21 48 098,  
24 34 550 sowie den US-Paten 34 10 794, 37 79 907 u.dgl.  
beschrieben.

5 Im vorstehenden Enzymreaktor wird eine wässrige Lösung,  
die die abzutrennende lipophile Substanz enthält, mit  
einer Emulsion vermischt, die, wie vorstehend erläutert,  
aus einer Vielzahl von Tröpfchen besteht, deren Oberflä-  
10 che die Flüssigmembran aufweist. Als Reinigungslösung  
enthalten diese Tröpfchen beispielsweise eine Enzymlös-  
sung, die die lipophilen Substanzen in eine wasserlös-  
sliche Form überführen kann. Legt man beispielsweise Phe-  
15 nol oder Naphthol in flüssiger Lösung vor und vermischt  
diese Lösung mit dieser Emulsion, so stellt man fest,  
daß das lipophile Phenol die lipophile Flüssigmembran-  
schicht durchdringt, von der Enzymphase aufgenommen und  
in dieser durch entsprechende enzymatische Umwandlung in  
20 ein hydrophiles Reaktionsprodukt umgewandelt wird, das  
nicht mehr durch die hydrophobe Membran rückdiffundieren  
kann. Somit kann eines der schädlichsten Toxine aus dem  
System durch Extraktion mit Hilfe einer Flüssigmembran  
entfernt werden.

25 Obwohl die Extraktion mit der Flüssigmembrantechnik zu-  
nächst als besonders vorteilhaft erscheint, weist sie  
den Nachteil auf, daß die eingesetzten Emulsionen na-  
türlich von dem zu reinigenden System abgetrennt werden  
müssen, was zunächst einen zusätzlichen Arbeitsschritt  
30 darstellt.

Die Abtrennung der Emulsion erfolgt entweder durch die  
natürliche Trennung zweier Phasen, durch Zentrifugieren  
oder durch Zusatz eines emulsionbrechenden Mittels.  
35 Während im ersten Fall nicht sichergestellt ist, daß  
Restbestände der Emulsion in dem zu reinigenden System  
zurückbleiben, wird im zweiten Fall das gesamte System  
hohen Zentrifugalkräften unterzogen, die insbesondere

Correspondence  
GPO Box 1074  
Brisbane QLD 4001  
Australia

Offices

Brisbane  
Gold Coast

ABN 16 251 059 175

Level 26, MLC Building  
239 George Street, Brisbane  
QLD 4000 Australia  
  
Telephone +61 7 3011 5555  
+61 7 3221 8761  
Facsimile +61 7 3229 3384  
+61 7 3229 6398  
  
Email mail@cullens.com.au  
Web Site www.cullens.com.au

HELENA A. ERIBERGER  
BL Ex. Grad Aus. FPTA  
CLAUDE ANSEL \*  
BL Hon. Mdes. Diplom. FPTA  
RONALD A. HALIDAY \*  
MS. Hon. Diplom. MRAE IP. FPTA  
IAN de JONGE \*  
BS. Hon. PhD. DipEng. MRAE FPTA  
KENNETH G. HINNEY \*  
BS. Hon. PhD. GradDipF. FPTA

ALISON M. McMICHLAN =  
BS. Hon. MN. PhD. GradDipF.  
MRAE FPTA  
ELISA McCUTCHEON =  
LLB BS. FPTA  
BARRY JAMES  
MS. NZNKGHT. ENZPRA  
WENDY DEAR  
MLL LLB. Hon. BA. LL

GINTS LIJINS  
BS. Hon. PhD  
DAVID MORGAN  
BL. Ex. Hon.  
IRENE ELIUS  
BL. Practice Manager



3310263

## CULLEN &amp; CO.

— Patent &amp; Trade Mark Attorneys —

- 1 bei biologischen Flüssigkeiten, wie Blut, zur Zerstörung der Blutkörperchen führen. Auch der Einsatz von emulsionsbrechenden Mitteln ist bei biologischen Flüssigkeiten nicht angebracht, da diese selbst im wesentlichen  
5 toxisch sind und somit für diese Zwecke nicht eingesetzt werden können.

Auch die natürliche Trennung der Emulsion von einem wässrigen System hat sich gerade bei biologischen Flüssigkeiten als nicht durchführbar erwiesen, da die Folgeerscheinungen nicht zu übersehen sind, wenn derartige Flüssigkeitsmembran-Emulsionen direkt mit Blut in Berührung gebracht werden und evtl. Restbestände der die Flüssigmembran bildenden Flüssigkeit im Blut zurückbleiben.

15 Demzufolge liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren der eingangs erwähnten Art zu schaffen, mit dem kontinuierlich lipophile Stoffe aus einem wässrigen System entfernt werden können, ohne daß eine Vermischung des wässrigen Systems mit der zu extrahierenden Flüssigkeit stattfindet.

Weiterhin liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zur Verfügung zu stellen, mit der das vorstehende Verfahren durchführbar ist.

Diese Aufgaben werden durch die Erfindung gelöst.

30 Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbesondere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu reinigende Lösung und die Reinigungsflüssigkeit durch eine Membran getrennt sind und an dieser vorbeigeführt werden und die dadurch gekennzeichnet ist, daß man als Reinigungsflüssigkeit ein lipophiles Lösungsmittel einsetzt.

**Das erfindungsgemäße Verfahren weist zunächst im wesent-**

Correspondence	Brisbane Office GPO Box 1074 Brisbane QLD 4001 Australia	Telephone +61 7 3011 5555 +61 7 3221 8761 Facsimile +61 7 3229 3384 +61 7 3229 6598 Email mail@cullens.com.au Web site www.cullens.com.au	HELMUT A. EICHBERGER CLAUDE ANESE MR. Hon. Myles Diplos. FPIPA RONALD A. HALIDAY MS. Hon. Diplos. MRACI IP FPIPA IAN de JONGE BS. Hon. PIP Diplos. MRACI FPIPA KENSTH G. FINNIE BS. Hon. PIP Gradhelt FPIPA	ALISON M. MUNHILLAN MRACI Diplos. FPIPA ELISA MCCUTCHEON DIP. BS. FPIPA RARRY JAMES ASS. MRACI. ENZIPA WENDY DEAR MIE. DIP. Hon. P.C.L.L.	GINT MILINS BS. Hon. PIP DAVID MORGAN BL. DEX. Hon. IRENE FLUJ BH. Practice Manager
Offices	Brisbane Gold Coast				

M  
6

1 Flüssigmembrantechnik auf, ohne jedoch dessen Nachteile zu besitzen. Es werden also hochselektiv lipophile Stoffe aus wässrigen Lösungen abgetrennt und aus dem gesamten System entfernt.

5

Es weist gegenüber der Flüssigmembrantechnik den Vorteil auf, daß keine Emulsionen hergestellt werden müssen, daß also die Einverleibung der Reinigungsflüssigkeit in eine Flüssigmembranphase entfällt und auch keine Emulsionen mit der zu reinigenden Lösung vermischt werden müssen. Damit entfällt auch eine Abtrennung der Emulsion von dem zu reinigenden System, so daß keine schädlichen Wirkungen auftreten können.

15

Das erfindungsgemäße Verfahren wird folgendermaßen durchgeführt:

Die zu reinigende wässrige Lösung, beispielsweise Körperflüssigkeiten, wie Blut, wird an einer polymeren Membran entlanggeführt, wobei es möglich ist, eine Membran mit polaren oder unpolaren Eigenschaften einzusetzen. Dieser Verfahrensschritt unterscheidet sich im wesentlichen nicht von der Flüssigkeitsführung auf der Blutseite bei der Hämodialyse oder Hämofiltration.

25

Auf der anderen Seite der Membran wird jedoch im Gegensatz zur Hämodialyse, bei der ein wässriges System eingesetzt wird, als Reinigungsflüssigkeit ein im wesentlichen lipophiles Lösungsmittel eingesetzt, dessen Lösungsvermögen für lipophile Stoffe erheblich über dem von Wasser liegt.

35

An der hydrophoben Membran entsteht durch das Vorbeileiten unterschiedlicher Flüssigkeiten eine Phasengrenzschicht, da die Membran eine Barriere darstellt und in einer bevorzugten Ausführungsform die beiderseitig vorliegenden Flüssigkeiten ineinander im wesentlichen nicht lösbar sind. Aufgrund des vorliegenden Konzentrations-

- 1 gefalles permeieren die im wässrigen System, beispielsweise Blut, vorliegenden lipophilen Substanzen, beispielsweise die vorstehend genannten Lebertoxine, durch die hydrophobe Membran und durch die Phasengrenzschicht und werden von der Reinigungsflüssigkeit aufgenommen, die diese Stoffe erheblich besser solvatisiert als die wässrige Lösung.
- 10 Anschließend wird die Reinigungsflüssigkeit entweder so lange im Kreis geführt, bis ihre Aufnahmefähigkeit für die lipophilen Substanzen erschöpft ist, also das Konzentrationsgefälle zwischen den beiden Flüssigkeiten ausgeglichen ist, und anschließend ausgetauscht oder aber während der Extraktion der lipophilen Substanzen stetig von diesen befreit, beispielsweise durch Adsorption dieser Substanzen an entsprechenden Adsorbenzien, elektrochemische Abtrennung, chemische Umsetzung oder Ausfällung dieser Substanzen u.dgl.
- 15 20 Nach der Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist die zu reinigende Flüssigkeit im wesentlichen von den abzutrennenden lipophilen Stoffen befreit und kann wunschgemäß wieder eingesetzt werden.
- 25 30 35 Es spielt dabei, wie vorstehend erläutert, keine nennenswerte Rolle, welche Polaritätseigenschaften eine Membran besitzt, sofern sichergestellt ist, daß wenigstens eine der beiden Flüssigkeiten die Membran benetzt. Da im Regelfall Wasser als polares Lösungsmittel auf der Seite der zu reinigenden Lösung und ein unpolares Lösungsmittel, das in Wasser im wesentlichen nicht lösbar ist, vorliegen, wird eine dieser Flüssigkeiten die Membran benetzen, so daß die Membranöffnungen durch eines der beiden Lösungsmittel gefüllt ist. Da die benetzende Flüssigkeit zugleich in aller Regel in einem dünnen Film auf die unmittelbar der anderen Flüssigkeit zugewandten Oberfläche der polymeren Membran aufziehen wird, stehen die beiden Flüssigkeiten in Form einer im wesentlichen zwei-

1 dimensionalen Grenzschicht unmittelbar in Berührung, so daß die zu extrahierenden lipophilen Stoffe aus der wässrigen Lösung in die Reinigungsflüssigkeit diffundieren und somit entfernt werden können.

5 Nach der Reinigung kann die Membran bzw. ein aus einer Vielzahl von Membranen hergestelltes Filter wie die Reinigungsflüssigkeit weggeworfen werden, ohne daß es einer speziellen Aufbereitung bedürfte.

10 Weitere Einzelheiten, Merkmale und Ausführungsformen sind in der Zeichnung unter Bezugnahme auf die Beschreibung erläutert.

15 Es zeigen

Fig. 1 eine schematische Darstellung der Reinigungseinheit der Erfindung

Fig. 2 einen vergrößerten Ausschnitt aus der Reinigungseinheit unter Darstellung der benetzten Membran

20 Fig. 3 einen weiteren vergrößerten Ausschnitt aus der Reinigungseinheit gemäß der Erfindung unter Herausstellung der benetzten Membran und

25 Fig. 4 eine schematische Ansicht der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Reinigung von wässrigen Lösungen.

Zu den in wässrigen Lösungen gelösten Stoffen, die nach dem Verfahren der Erfindung abgetrennt werden können, gehören im wesentlichen lipophile Stoffe, die anorganischer oder organischer Art sein können. Unter lipophilen Stoffen werden auch solche Stoffe verstanden, die gleichermaßen in polaren und unpolaren Flüssigkeiten löslich sind. Es sind sogar solche Stoffe darunter zu verstehen, die erheblich besser in Wasser löslich sind als in unpolaren Lösungsmitteln, jedoch noch in den letzteren eine begrenzte Löslichkeit besitzen. Die Grenze ist je-

1 doch dann erreicht, wenn bei der Durchführung des erfin-  
dungsgemäßen Verfahrens praktisch keine nennenswerte Ex-  
traktion der zu extrahierenden Stoffe mehr stattfindet.  
5 Dabei spielt es erfindungsgemäß keine wesentliche Rolle,  
ob diese Stoffe neutral, sauer oder basisch sind, sofern  
sie in der Reinigungsflüssigkeit zumindest im geringen  
Umfang löslich sind.

10 Bei Verwendung von Blut als zu reinigender Phase, bei-  
spielsweise zur Abtrennung der beim Leberversagen auftre-  
tenden Toxine oder von dem Blut gelösten Arzneimitteln,  
wird man als Reinigungsflüssigkeit eine solche Flüssig-  
keit wählen, die einerseits die Toxine wenigstens etwas  
15 zu solvatisieren vermag, andererseits jedoch für den Pa-  
tienten unschädlich ist und das Blut nicht angreift. Ins-  
besondere werden solche Flüssigkeiten eingesetzt, die ein  
erheblich besseres Lösungsvermögen gegenüber den zu ex-  
trahierenden Stoffen aufweisen als das Blut selbst  
20 und überdies aus pharmakologischen Gesichtspunkten unbe-  
denklich sind. Besonders bevorzugt sind als Reinigungs-  
mittel der eben erwähnten Art solche Lösungsmittel, die  
in Wasser nicht löslich sind. Unter in Wasser nicht lös-  
lichen Lösungsmitteln werden solche Lösungsmittel ver-  
standen, die in Wasser höchstens zu 1 - 2 Vol.-% löslich  
25 sind. Hierzu gehören höherkettige Kohlenwasserstoffe,  
beispielsweise Paraffine oder Isoparaffine, halogenierte  
Kohlenwasserstoffe, Ether, höhere oxigenierte Verbindun-  
gen, wie Alkohole, Ketone, Säuren und Ester. Weiterhin  
können hierfür Siliconöle, Öle pflanzlichen und tieri-  
30 schen Ursprungs, Naphtene und Aromaten mit einem Moleku-  
largewicht bis 1000 verwendet werden.

35 Bevorzugt sind für die Anwendung beim Menschen stark  
raffinierte Mineralöle, zu denen auch die Paraffinkoh-  
lenwasserstoffe gehören. Weiterhin können Öle pflanzli-  
chen und tierischen Ursprungs, wie Sojabohnenöl, Baum-  
wollsaatöl u.dgl. eingesetzt werden. Diese Öle können  
auch im stark hydrierten Zustand in vorteilhafter Weise

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**